



①⑨ **BUNDESREPUBLIK**
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 39 375 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 35/78
A 61 K 9/14

②① Aktenzeichen: 196 39 375.2
②② Anmeldetag: 25. 9. 96
④③ Offenlegungstag: 2. 4. 98

DE 196 39 375 A 1

⑦① Anmelder:
aar pharma, 42853 Remscheid, DE

⑦④ Vertreter:
Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,
50667 Köln

⑦② Erfinder:
Ruepp, Michel O., 42853 Remscheid, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 44 18 976 A1
DE 42 42 902 A1
DE 42 29 876 A1
DE 42 21 836 A1
DE-OS 17 92 050
US 55 47 674
WO 96 32 123 A1
WO 96 32 122 A1

WO 96 00 239 A1
WO 90 14 843 A1
SCHEER, Rainer: Mistelextrakte in der
Tumorthherapie. In: PZ Pharmazie, Nr. 10, 140. Jg., 9.
März 1995, S.856,858,860;
GABIUS, Hans-Joachim, GABIUS, Sigrun: Die
Misteltherapie auf dem naturwissenschaftlichen
Prüfstand. In: PZ, Nr. 22, 139. Jg., 2. Juni 1994,
S. 1745-1750,1752;
KAST, A., HAUSER, S.P.: Helixor - Mistelpräparate
für die Krebstherapie. In: Münch.med.Wschr. 134,
1992, Nr. 35, S.555-558;
KLETT, C.Y., ANDERER, F.A.: Activation of Natural
Killer Cell Cytotoxicity of Human Blood Monocytes
by a Low Molecular Weight Component from
Viscum album Extract. In: Arzneim.-Forsch./Drug
Res. 39, II, Nr.12, 1989, S.1580-1585;
METZNER, G., et.al.: In: Pharmazie 42, 1987, H.5,
S.337-400;
CAPLUS Abstract, Ref. 1989:589334;
EMBASE Abstracts: Ref. 89156733, Ref. 79038761;

⑤④ Mistel-Trockenextrakte

⑤⑦ Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von (Vis-
cum album) Mistel-Trockenextrakten zur Herstellung von
Arzneimitteln wie ein oral applizierbares Arzneimittel.
Verwendung von Mistel-Trockenextrakten zur Herstellung
von Arzneimitteln zur Behandlung von Hyperlipoproteinä-
mien, Hyperproteinämie, Knochenmarksschädigungen, Hy-
perlipidämie und/oder zur zellulären Immunstimulation.

DE 196 39 375 A 1

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von (*Viscum album*) Mistel-Trockenextrakten zur Herstellung von Arzneimitteln sowie ein oral applizierbares Arzneimittel.

5 Aus Römpf Chemielexikon, 9. Auflage, S. 2808, (1991) ist zu entnehmen, daß die Mistel ein einheimischer Vertreter der etwa 1100 Arten umfassenden, meist in den Tropen vorkommenden Mistelgewächse ist, der als immergrüner Halbschmarotzer auf verschiedenen Bäumen vorkommt, beispielsweise auf Linde, Pappel, Tanne, Kiefer, Apfel, Eiche und dort, insbesondere in winterlich entlaubten Bäumen als circa 25 bis 100 cm großes mehr oder weniger kugeliges Gewächs aufwächst. Misteln enthalten neben Viskotoxin Acetylcholin, Cholin und

10 Lektine, Flavonoide, Lingane, Inosit, Saponine und Phenylpropan-Derivate.
Die Mistel ist als Arznei- und Zaubermittel schon seit altersher in Gebrauch. Mistelextrakte und *Herba Visci* in Teemischungen werden auch heute noch als blutdrucksenkende, Cholin-ähnlich wirkende Mittel sowie vor allem bei Arthrosen und rheumatischen Erkrankungen verwendet. Die (umstrittene) Wirkung von parenteral applizierten Mistelextrakten als Krebsheilmittel ist auf Protein-Fractionen, die Glykoproteide enthalten, zurückzuführen.

15 Die vorstehend genannte Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verwendung von Mistel-Trockenextrakten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien, Hyperproteinämie, Knochenmarksschädigungen, Hyperlipidämie und/oder zur zellulären Immunstimulation.

20 Erfindungsgemäß konnten in einer In-vivo-Studie an Ratten mit einer Zubereitung nach peroraler Applikation aus *Viscum album* Trockenextrakt (VN), insbesondere von Mistelkraut (*cisci herba* nach dem Deutschen Arzneibuch (DAB)), definierte Parameter des Kreislaufsystems einschließlich Blutdruck- sowie des Immun- und Neurotransmittersystems beeinflußt werden.

Die verwendeten Mistel-Trockenextrakte (100 mg kg/KGW) induzierten:

- 25 — keinen von der Kontrollgruppe abweichenden Effekt der durchschnittlichen Körpergewichtsentwicklung
- keine Änderungen der durchschnittlichen Organgewichte von Milz und Thymus
- eine Zunahme immunkompetenter Zellen, nämlich von Erythrozyten, segmentkernigen Granulozyten, Thrombozyten und Leukozyten sowie der Lymphozyten, T-, B-, Helfer-, Suppressor- und NK-Zellen
- 30 — eine Erhöhung des Hämoglobingehaltes, Hämatokrit- und Kaliumwertes
- eine Abnahme der Gehaltswerte von GLDH, GOT, GPT, AP und Gamma-GT sowie von Cholesterin und Triglyceriden
- eine Senkung des Plasma-Noradrenalinwertes als mögliche Komponente hypotoner und analgetischer Wirkung
- 35 — eine Abnahme systolischer normo- und hypertensiver Blutdruckwerte.

Als therapeutisch wünschenswert werden angesehen:

- die klinisch nachweisbare Abnahme des systolischen Blutdrucks
- 40 — die Senkung der Cholesterin- und Triglyceridwerte zur Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes
- die Zunahme der Erythrozytenzahl, des Hämoglobingehaltes im peripheren Blut und die Zellmehrproduktion des roten Knochenmarks in der Spongiosa des Sternums als Ausdruck einer verbesserten Sauerstoffversorgung, aber auch als aktueller Nachweis einer hämostyptischer Wirkung — diese unterscheiden sich offensichtlich von der Wirkungsart lokaler und parenteraler Hämostyptika
- 45 — die Zunahme definierter immunkompetenter Zellen als Adjuvanz für eine entzündungshemmende Wirkung: stabile relative Zellzahlverhältnisse bei T-Lymphozyten, Helfer- und Suppressorzellen sowie die prozentuale gleichmäßige Zunahme aller lymphatischen Zellen — generell als Ausdruck einer physiologischen Zellzahlvermehrung
- der Rückgang der leberspezifischen Aktivitätswerte von GLDH, GOT, GPT, AP und Gamma-GT als
- 50 Ausdruck eines hepatokurativen Effektes
- fehlende Anzeichen unerwünschter Wirkungen.

55 Aus den experimentellen Ergebnissen kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß die registrierten Änderungen definierter hämodynamischer, hämatologischer und klinisch-chemischer Analysenwerte im Sinne der in der Literatur beschriebenen antihypertensiven Effekte einer Misteltherapie interpretiert werden können, wie sie zum Beispiel auch mit Handelspräparaten nachgewiesen wurden.

60 Auch klinisch überzeugende Untersuchungsergebnisse an 120 Patienten belegen eine signifikante systolische und diastolische Blutdrucksenkung von 9% (gemessen im Sitzen) nach sechswöchiger Behandlung mit einem Mistelextrakt-Präparat. Diese therapeutische Wirkung geht mit einer deutlichen Verbesserung kontrollierter sowie hypertoniebedingter Verlaufparameter wie Beeinträchtigung allgemeiner Befindlichkeit, Kopfschmerz, Schwindel sowie rascher Ermüdbarkeit einher.

Die oral applizierten Mistel-Trockenextrakte-Dragees einer erfindungsgemäß behandelten Gruppe und ein handelsüblicher Extrakt zur parenteralen Applikation zeigten hinsichtlich der Zellzunahme aller lymphatischen Zellen bioäquivalente Potentiale.

65 Mistel-Trockenextrakte, oral verabreicht, zeigten im Vergleich mit der parenteralen Applikation von Mistelzubereitungen ein deutlich unterschiedliches Wirkprofil:

- keine Zunahme des Milz- und Thymusgewichtes

— keine selektive Hemmung bezüglich der Zellzahlzunahme spezifischer lymphatischer Zelltypen wie Suppressor-Zellen oder gar temporäre Suppression von Helfer-Zellen.

Die Mistel-Trockenextrakte zeigten somit in der vorliegenden experimentellen Studie bei der geprüften Dosierung von 100 mg/kg KGW und den zur Auswertung gelangten Parametern keine unerwünschten Wirkungen. 5

Die Untersuchungen wurden mit den entsprechenden standardisierten Pflanzenextrakten in calciumcarbonat- und saccharhaltiger Granulatform durchgeführt (Hilfsstoffe für die Granulatform: Calciumcarbonat, Eisenoxid, Magnesiumstearat, Celluloseacetat-phthalat, Natriumcarboxymethylcellulose, Talkum, Triacetin, Arabisches Gummi, Carnaubawachs, Saccharose, Lactose und Siliciumdioxid, Kartoffelstärke). 10

Gegebenenfalls können die Dragees an sich bekannte Überzüge enthalten, um einen gewünschten Auflösungsort nach der Applikation, beispielsweise im Dünndarm, zu erreichen. Beispielsweise sind Überzüge aus Shellack, Celluloseacetatphthalat, Cellulosederivate und andere bekannt.

Die Extraktion zur Herstellung der Trockenextrakte kann mit Wasser, mit organischen Lösungsmitteln oder mit überkritischem Kohlendioxid durchgeführt werden. Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung wird als Auszugsmittel der Pflanze Methanol eingesetzt. 15

Als Applikationsform bietet sich die Frischpflanze, insbesondere Preßsaft, in getrockneter Form, insbesondere Pulver, Granulat, insbesondere Kapsel, und als Tablette, insbesondere Dragee oder Pastille an.

Ausführungsbeispiel 1 20

Tiere und Tierhaltung

Männliche Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 310 g wurden unter konventionellen Bedingungen bei Raumtemperatur ($21 \pm 1^\circ\text{C}$) in einer relativen Luftfeuchtigkeit von etwa 60% und einem 12 Std.-Tag/Nacht-Rhythmus gehalten. Sie unterlagen vor Versuchsbeginn einer Akklimatisation von 12 Tagen an diese Haltungsbedingungen. 25

Die Ernährung erfolgte mit einer pelletierten Standarddiät Altromin C 1000 Misch. Nr. 100 (Firma Altrogge, Lage).

Als Trinkwasser erhielten die Tiere Leitungswasser ad libidum. 30

Prüfsubstanzen und Dosierung

Drageekerngranulat mit Trockenextrakt aus Mistelkraut auf der Basis Calciumcarbonat/Saccharose
Auszugsmittel: Gereinigtes Wasser DAB 10 35

Ausgangsdroge: Mistelkraut (Herba visci) DAB 10

1 Drageekern mit 240 mg enthielt nativen Viscumextrakt (4—7 : 1) 150 mg (VN);

Applikationsform: Drageekern-Granulat 1,6 mg (\approx 1 mg nativer Trockenextrakt VN wurden in 0,02 ml Aqua dest. suspendiert VNS) 0,5 ml VNS = 25 mg VN/250 mg KGW. 40

Applikation

Die Prüfsubstanzen wurden einmal täglich 7 Tage lang den nicht sedierten Tieren intragastral mit Hilfe einer starren Knopfsonde verabreicht. Die Suspension wurde unmittelbar vor ihrer Applikation frisch hergestellt und homogen appliziert. Die Kontrolltiere erhielten physiologische NaCl-Lösung im äquivalenten Volumen. 45

12 männliche Wistar-Ratten wurden zur Untersuchung in folgende Behandlungsgruppen eingeteilt:

Gruppe:	Dosis:	Tierzahl:	
	(mg/kg KGW)		50
I Kontrollgruppe (Vergleich)	—	5	
II VN (Erfindung)	100	5	55

Blutentnahme

Am 7. Behandlungstag wurde den Tieren 2 Stunden nach der Applikation $2 \times 500 \mu\text{l}$ Blut aus den retroorbitalen Venenplexus entnommen, in Natrium EDTA beschichtete Gefäße gefüllt und gut durchmischt. 60

Die vorliegenden Untersuchungen verfolgten das Ziel mit Hilfe eines definierten In-vivo-Modells spezifische Marker simultan zu erfassen, die die therapeutische Wirkung als synergistischen Effekt unterschiedlich beeinflusster physiologischer Regelkreise frühzeitig anzeigten.

Im einzelnen wurden im peripheren Blut erfaßt: 65

— kombiniert:

Erythrozyten (RBC), Leukozyten (WBC), Thrombozyten (Plt), Hämoglobin (HGB), Hämatokrit (HCT),

Erythrozytenindizes: Mittleres Zellvolumen (MCV), Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH), Mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten (MCHC) und Erythrozytenverteilungsbreite (RDW)

— durchflußzytometrisch:

Leukozytendifferenzierung: Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten, B—, T-Zellen, Helfer- und Suppressor-Zellen

— säulenchromatographisch:

Adrenalin, Noradrenalin

— kombiniert:

GPT, GOT, AP,

Glukose,

Cholesterin, Triglyceride,

Na, K, Cl, Ca,

Kreatinin, Harnstoff, Gesamtprotein.

Mit Hilfe des vollautomatischen Hämatologie-Analysegerätes Sysmex K-1000 konnten bestimmt werden: WBC, RBC, Plt, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC. Die Haupteinheit dieses Gerätes bestand im wesentlichen aus einem hydraulischen (HS) und einem elektronischen System (ES). Mit Hilfe des HS wurde angesaugt, pipettiert, verdünnt, gemischt und lysiert. Das ES analysierte und wandelte die Signale des HS um und übermittelte die Ergebnisse an den Drucker. Das ES überwachte mit Hilfe von Mikroprozessoren ebenso die Testabläufe, die Teststation und führte die Qualitätskontrolle durch.

Der Hämatokritwert gab den prozentualen Volumenanteil der Erythrozyten im Blut an. Hämoglobin, das in den Erythrozyten enthaltene Chromoprotein war neben der Erythrozytenzahl und dem Hämatokritwert ein wichtiges Kriterium der Diagnostik von Anämien. Die Klassifizierung erfolgte durch die Erythrozytenindizes. Erythrozytengröße und Hämoglobingehalt wurden durch das Erythrozytenvolumen (MCV = mean corpuscular volume), den Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCH = mean corpuscular haemoglobin) und die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC = mean corpuscular haemoglobin concentration) gekennzeichnet. Die Erythrozyten-Verteilungsbreite (RDW = red cell distribution width) war ein Maß der Anisozytose.

Die Parameter wie Enzyme, Glukose, Lipide, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff und Protein wurden mit Hilfe des Analysengerätes Cobas Mira selektiv, methodenorientiert, photometrisch oder ionenselektiv erfaßt.

Die Leukozytendifferenzierung wurde mit Hilfe des Durchflußzytometers FACScan nach entsprechender Lysierung der Vollblutprobe durchgeführt (Streulichtmessung).

Die Lymphozytendifferenzierung erfolgte nach spezifischer monoklonaler Inkubation mittels fluoreszenzaktivierter Zellorientierung (Fluoreszenzmessung).

Quantitativ wurden am 7. Behandlungstag analysiert:

Leukozyten (gesamt), Lymphozyten (gesamt),

T-Lymphozyten (CD2 + /CD45 RA —),

B-Lymphozyten (CD2 — /CD45 RA +),

Helfer-Lymphozyten (CD4 — /CD8b +),

sowie NK-Zellen (CD8a + /CD8b —).

Zur Phänotypisierung der Lymphozyten wurden diese mit folgenden Antikörpern der Fa. Pharmingen, San Diego, USA inkubiert, an welche ein Fluorochrom gekoppelt ist Fluorescein Isothiocyanate (FITC) conjugated Mouse Anti-Rat CD 2 Monoclonal Antibody, -Phycoerythrin (RPE) conj. Mouse Anti-Rat CD45RA OR A/B Monoclonal Antibody, Fluorescein Isothiocyanate (FITC) Mouse Anti-Rat CD4 Monoclonal Antibody, R-Phycoerythrin (RPE) conj. Mouse Anti-Rat CD 8 (β-Chain) Monoclonal Antibody, Fluorescein Isothiocyanate (FITC) conj. Mouse Anti-Rat CD8A Monoclonal Antibody.

Ansatz:

a) CD/2CD45RA = T— und B-Zellen

b) CD4/CD8b = T₄— und T₈-Zellen

c) CD8a/CD8b = NK-Zellen.

Je 5 µl Antikörper wurden mit 50 µl Na-EDTA-Blut bei Zimmertemperatur im Dunkeln 20 min lang inkubiert. Die Suspension wurde mit 2 ml Lyses Reagenz der Fa. Becton-Dickinson geschüttelt und wie beschrieben 10 min lang inkubiert. 6 min lang wurde anschließend bei 400 G zentrifugiert, der Überstand abgegossen. Das Sediment wurde mit 3 ml Cell-Wash gewaschen und 6 min lang bei 400 G zentrifugiert. Das Sediment wurde in 100 µl Cell-Wash aufgenommen. Die Suspension wurde mit Hilfe des Durchflußzytometers analysiert.

Adrenalin und Noradrenalin wurden on-line mittels Phenylborsäure aus der Matrix isoliert, anschließend mit Hilfe einer Ionenpaarphase auf einer HPLC-Säule getrennt, zu Trihydroxyindolen (THT) in Reaktionskapillaren derivatisiert und fluorimetrisch detektiert.

Klinische Beobachtungen

Während der Akklimatisation vor Versuchsbeginn und im Verlauf der gesamten Versuchsdauer wurde das Allgemeinbefinden der Tiere kontrolliert. Zusätzlich erfolgte täglich eine Bestimmung des Körpergewichts.

Blutdruckmessung

Die Prüfung an normotonen Ratten zeigte eine durchschnittliche Senkung des systolischen Blutdrucks um

13%.

Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten

Das Potential der Prüfschubstanz VN wurde indirekt durch ihre Stimulationswirkung auf die Anzahl der Leukozyten (WBC), Erythrozyten (RBC) und Thrombozyten (Plt) bestimmt. 5

Für die Prüfschubstanz VN wurde gemessen:

- deutliche Zunahme der Leukozytenzahl um 25%¹⁾
- eine geringe Zunahme der Erythrozytenzahl um 7,2% und der Thrombozytenzahl um 7,3%. 10
- ¹⁾ entsprechende Werte der Kontrollgruppe = 100%.

Hämoglobin, Hamatokrit, Erythrozytenindizes

Die prozentuale Zunahme des Hämoglobingehaltes wie auch des Hämatokritwertes in der Behandlungsgruppe (VN) korrelierte mit der entsprechenden Zunahme der Erythrozyten. 15

Die Indexwerte MCV (Quotient aus Hämatokrit und Erythrozytenzahl) und MCH (Quotient aus Hämoglobin und Erythrozytenzahl) waren unter dem Einfluß der Prüfschubstanz VN hinsichtlich der prozentualen Veränderungen geringgradig niedriger, von MCHC geringgradig höher. 20

Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Glukose, Lipide, Elektrolyte und Eiweiß

Folgende klinisch-chemische Stoffwechsel-Meßgrößen wurden kombiniert methodenspezifisch analysiert: Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Glukose, Cholesterin, Triglyceride, Calcium, Natrium, Kalium, Chlorid und Gesamtprotein. 25

Für die Prüfschubstanz VN wurde gemessen:

- eine deutliche Abnahme von:
 - GLDH um 9,5% 30
 - GPT um 19,4%
 - AP um 12,8%
 - GGT um 16,7%
 - Cholesterin um 27,7%
 - Triglyceride um 47,1% 35
- eine geringe Abnahme von:
 - GOT um 4,9%
 - Calcium um 5,8%
 - Chlorid um 3,9%
 - Protein um 3,6% 40
- eine deutliche Zunahme von:
 - Kalium um 15,3%.

In der Behandlungsgruppe II wurde im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Zellzahlen der segmentkernigen Granulozyten, Monozyten, T- und B-Lymphozyten, Helfer, Suppressor- und NK-Zellen gemessen. 45

Für die Prüfschubstanz VN wurde gemessen:

- Zunahme der Leukozyten in der Gruppe II um 20,4%¹⁾
- Zunahme der T-Lymphozyten in der Gruppe II um 24,6%
- Zunahme der B-Lymphozyten in der Gruppe II um 10,4% 50
- Zunahme der Helfer-Zellen in der Gruppe II um 28,2%
- Zunahme der Suppressor-Zellen in der Gruppe II um 29,4%
- Zunahme der NK-Zellen in der Gruppe II um 101%
- Zunahme der Monozyten in der Gruppe II um 201%.

55

Bestimmung von Catecholaminen

Die Prüfschubstanz VN zeigte im Vergleich mit der Kontrollgruppe einen ausgeprägten Einfluß auf den Noradrenalingehalt. Dieser wurde in der Behandlungsgruppe II (VN) im Vergleich zur Kontrollgruppe um 60% gesenkt. Im Gegensatz hierzu nimmt der Gehalt von Adrenalin in der Behandlungsgruppe leicht zu. 60

Ausführungsbeispiel 2

In einer offenen multizentrischen Untersuchung wurden 38 Patienten (16 Frauen, 22 Männer) im Alter von durchschnittlich 58 Jahren mit Grenzwerthypertonie, d. h. diastolischem Blutdruck (DB) 90–94 mm Hg \approx 10 Patienten, milder Hypertonie, DB 95–104 mm Hg \approx 17 Patienten, mittelschwerer Hypertonie, DB 105–114 mm Hg \approx 11 Patienten, durchschnittlich 120 Tage lang mit Dragees behandelt. Die Dragees enthielten 150 mg Mistel-Trockenextrakt auf einer Basis von Calciumcarbonat und Saccharose. Eine bereits vor Studienbe- 65

ginn bestehende antihypertensive Therapie wurde unverändert (d. h. zusätzlich) beibehalten (6 Patienten).

Der Blutdruck fiel in der 120 tägigen Prüfphase unter dem Einfluß der Dragees insgesamt von durchschnittlich 185 mm Hg auf 160 mm Hg ab (–11%) beziehungsweise von 96,5 mm Hg auf 88,4 mm Hg (–9%). Sowohl bei den nur mit Dragees therapierten Patienten (n = 32) als auch bei den Patienten mit Kombinationstherapie (n = 6) trat somit eine deutliche Blutdruck-Reduktion ein. Eine Senkung des diastolischen Blutdruckes um mehr als 10 mm Hg wurde bei 38% der ersteren beziehungsweise 50% der letzteren Patientengruppe beobachtet. Insgesamt normalisierte sich der Blutdruck (DB < 90 mm Hg) bei 37% aller Patienten. Von keinem Patienten wurden nach der Behandlung mit den Dragees Nebenwirkungen erwähnt. Vielmehr berichteten alle Patienten unter der Therapie von einer mehr oder weniger deutlichen Verbesserung der Befindlichkeitsstörungen.

33 Patienten registrierten einen Rückgang der Häufigkeit und Intensität der Kopfschmerzen, 31 Patienten eine Abnahme der Schwindelstörungen und 2 Patienten eine Verminderung des Tinnitusyndroms.

Die Kombinationstherapie der Dragees mit ACE-Hemmern, chemisch-definierten Antihypertonika und Diuretika oder Calciumantagonisten wurde gut vertragen und ließ hinsichtlich der Intensität der Blutdrucksenkung sowie der Verträglichkeit der chemischdefinierten Pharmaka synergistische Effekte erkennen.

Unter der Monotherapie mit den Dragees fielen während der Verlaufsbeobachtung erhöhte Werte von Blutzucker (4 Patienten), Cholesterin (8 Patienten), Triglyceriden (3 Patienten), Kreatinin (6 Patienten) sowie Gamma-GT (9 Patienten) ab.

Bei einem Vergleich der Ergebnisse der experimentellen mit denen der klinischen Studie imponierten gemeinsame Tendenzen, die im Falle von Cholesterin, Triglyceriden und systolischem Blutdruck durch abnehmende Werte zum Ausdruck kamen.

Mistel-Trockenextrakt-Dragees senken im Vergleich mit den chemisch-definierten Antihypertonika — weniger deutlich ausgeprägt — erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte.

Darüber hinaus existiert ein viscumspezifisches Potential — verdeutlicht durch die Abnahme des Plasma-Noradrenalinwertes — was sich offensichtlich positiv auf den Rückgang der Schwindelstörungen, des Tinnitusyndroms und der Häufigkeit und Intensität der Kopfschmerzen auswirkt. Andererseits zeigten die Dragees keine negativen Begleiterscheinungen, vielmehr begünstigten die Dragees die Verträglichkeit chemisch-definierter Pharmaka nach simultaner Applikation, was auf die hepatokurative und analgetische Komponente von Mistel-Trockenextrakten zurückgeführt wird. Die bei allen Patienten deutlich ausgeprägten kurativen Effekte hinsichtlich der Befindlichkeitsstörungen können im Sinne einer Zunahme der immunologischen Kompetenz des Abwehrsystems interpretiert werden. Aufgrund dieser Zusammenhänge kann für Mistel-Trockenextrakt-Dragees auch eine geriatrische Komponente postuliert werden.

In einer experimentellen Studie an Ratten wurde die schädigende Wirkung eines definierten Zytostatikums (hier Cyclophosphamid in einer Dosierung von 10 mg/kg KGW) auf das rote Knochenmark und die lymphatischen Organe, Thymus, Milz, Lymphknoten und Peyer-Plaques durch die gleichzeitige Behandlung mit den Dragees (Wirkstoff: Viscumextrakt 100 mg/kg KGW nach peroraler Applikation) deutlich reduziert.

Nach Applikation des alkylierenden Zytostatikums, welches Atrophie, blutbildende und lymphatische Zellschädigungen von Knochenmark, Thymus, Milz, mesenterialen und zervikalen Lymphknoten induziert, läßt sich histologisch eine partielle akzidentielle Regeneration nach simultaner Behandlung mit der Viscumpräparation nachweisen. Mikromorphologisch zeigen die entsprechenden Organe deutliche Anzeichen einer Restaurierung der organspezifischen Architektur und eine deutliche Wiederbesiedlung des retikulären Stromas mit intakten Zellen der myeloischen und insbesondere der lymphatischen Gruppe.

Diese akzidentielle Regeneration des blutbildenden und lymphoretikulären Gewebes läßt keine Anzeichen einer gesteigerten mitotischen Aktivität im Sinne einer pathologisch gesteigerten Proliferation erkennen.

Im Falle des Lymphknotens, zum Beispiel erkennt man histologisch eine Wiederbesiedlung des retikulären Gewebes mit Zellen der Lymphatischen Gruppe. In der parakortikalen Zone imponieren dichtgelagerte, intakte lymphatische Zellen, in der kortikalen Zone befinden sich locker gelagerte, intakte Lymphozyten mit deutlicher Tendenz zur subkapsulären Follikelbildung. Mit der Wiederherstellung der charakteristischen Mikrostruktur des lymphoretikulären Gewebes im Lymphknoten setzt offensichtlich auch dessen Funktion wieder ein.

In jüngster Zeit haben die verschiedenen Reaktionsformen des Lymphknotens eine praktische Bedeutung erlangt wird im Drainagegebiet von Karzinomen (Mammakarzinom, Portiokarzinom) eine Stimulation der T-Zellen (Parakortikalzone) beobachtet, so besteht bei den Patienten eine bessere Prognose als bei der Aktivierung der B-Zellen-Region oder keiner Reaktion des Lymphknotens.

Die erfolgreiche Abwehr belebter äußerer Krankheitsursachen durch das körpereigene Immunsystem hängt ganz entscheidend von der Stärke und Qualität der Immunreaktion des Wirtes ab. Eine intakte, zelluläre und humorale Abwehr des Wirtsorganismus kann Entstehung und Ausbreitung eines Tumors in Schach halten. Die wesentlichste Quelle der Abwehrschwäche heutzutage ist aber die zytostatische Kortikoidtherapie bei Krebspatienten.

Letztendlich kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß die Viscumpräparation in oraler Applikationsform therapeutisch als Adjuvanz der malignen Tumorbehandlung sowie der chemozytostatischen und radiologischen Tumorbehandlung geeignet ist.

Obwohl unterschiedliche sekundäre Surrogate das pharmakodynamische Wirkprofil extraktspezifisch beschreiben, ist ein "Grundschema allgemeiner Reaktionen" in der Wirkung zu erkennen. In Abhängigkeit von Wirkstoff, Dosis und Dauer der Applikation wurden Targetorgane aufgrund von Wechselwirkungen zwischen Endokrinum, Nerven- und Immunsystem beeinflusst.

Patentansprüche

1. Verwendung von Mistel-Trockenextrakten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von

Hyperlipoproteinämien, Hyperproteinämie, Knochenmarksschädigungen, Hyperlipidämie und/oder zur zellulären Immunstimulation.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die zelluläre Immunstimulation eine Zunahme der Zellzahlen von Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten, T-, B-, Helfer- und Suppressor-Zellen umfaßt, insbesondere zur Behandlung von Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie, Erythrozytopenie und/oder Lymphozytopenie. 5

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und der Leberfunktion, zur Behandlung von prädiabetischen, insbesondere senilen Verlaufsformen, zur Behandlung von latenter diabetischer Stoffwechsellage, insbesondere bei Schwangerschaft, Infektion, Streß und/oder Fettleibigkeit und als adjuvante Therapie der Diabetes mellitus bei vorhandener Restfunktion der Pankreas. 10

4. Verwendung nach Anspruch 1 zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien, insbesondere Hypercholesterinämie und/oder Hypertriglyceridämie.

5. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 als orales Adjuvanz der malignen Tumorbehandlung, insbesondere der Behandlung von Mammakarzinom, Portiokarzinom oder Kolonkarzinom. 15

6. Verwendung nach Anspruch 1 oder 5 in Kombination mit Cytostatika, insbesondere Cyclophosphamid.

7. Verwendung nach Anspruch 1 zur Steigerung der Verträglichkeit von chemozytostatischer, radiologischer Therapie, insbesondere in Kombination mit chemischdefinierten Substanzen, ausgewählt aus ACE-Hemmern, α -2 Rezeptor-Antagonisten, Ca-Antagonisten und/oder Diuretika.

8. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung von hämorrhagischen Störungen, insbesondere von Metrorrhagie oder hormonellen Dystinktionen, insbesondere Amenorrhoe und Dysmenorrhoe, 20

zur Senkung des erhöhten Blutungsrisikos, insbesondere infolge der Einnahme von Ca-Antagonisten oder simultaner Einnahme von Ca-Antagonisten und rekombinatem Gewebe-Plasminogenaktivator (PA),

zur Behandlung der Anämie — insbesondere bei Tumorpatienten,

zur Abnahme des Plasma-Noadrenalinwertes, als Adjuvanz der Analgesie- und Tinnitus-Behandlung, insbesondere als pharmakologische Komponente der positiven Beeinflussung der Wechselwirkungen zwischen Endokrinum, Nerven- und Immunsystem. 25

9. Verwendung nach Anspruch 1 und 2 als Adjuvanz bei der Behandlung von bakteriell- und viral-induzierten Krankheitsbildern, insbesondere Hautläsionen (Ulcus cruris), wie Herpes simplex.

10. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 als Frischpflanze, insbesondere Preßsaft, in getrockneter Form, insbesondere Pulver, Granulat, insbesondere Kapsel und als Tablette, bevorzugt Dragee oder Pastille. 30

11. Oral applizierbares Arzneimittel enthaltend Mistel-Trockenextrakte in Calciumcarbonat- und Saccharid-haltiger Granulatform. 35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -